

基于¹³¹I摄取功能的乳头状甲状腺癌肺转移患者血清差异 miRNA 的筛选及生物信息学分析

薛艳丽 邱忠领 宋红俊 罗全勇

【摘要】 目的 筛选与乳头状甲状腺癌(PTC)肺转移灶¹³¹I摄取功能相关的血清 miRNAs。方法 收集 18 例伴肺转移 PTC 患者血清标本,分为 A、B 两组,A 组 9 例,为肺转移灶具有摄取¹³¹I 功能者,B 组 9 例,为肺转移灶无¹³¹I 摄取功能者。采用 miRNA 芯片检测两组间的差异血清 miRNAs,并经生物信息学分析筛选相关核心 miRNA。结果 通过 miRNA 的检测,发现 A、B 两组患者血清间具有显著差异的 miRNAs 13 种,其中 5 种 miRNAs 在 B 组上调,8 种 miRNAs 在 B 组下调。生物信息学分析发现血清 miR-106a 为核心 miRNA,并参与调节 193 个靶基因,其中包括 MAPK1、MAP3K8、MAP3K3、MAP3K12、MAP3K5、MAP3K14、MAP3K2、MAPK11 等基因。结论 PTC 肺转移灶具有¹³¹I 摄取功能组患者血清与肺转移灶无¹³¹I 摄取功能组患者血清 miRNAs 存在显著差异,在肺转移灶无¹³¹I 摄取功能组患者血清中显著上调的 miR-106a 为核心 miRNA,可能与肺转移灶丧失¹³¹I 摄取功能有关。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 乳头状瘤; 肿瘤转移; 微 RNAs

Screening and bioinformatic analyses of serum microRNAs in papillary thyroid carcinoma with lung metastases based on iodine-131 uptake capacity XUE Yan-li, QIU Zhong-ling, SONG Hong-jun, LUO Quan-yong. Department of Postgraduate, Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: LUO Quan-yong, Email: lqyn@sh163.net

【Abstract】 Objective To compare the differences in serum miRNAs between papillary thyroid carcinoma (PTC) patients with ¹³¹I-avid lung metastases and those with non-¹³¹I-avid lung metastases, and to screen a serum miRNA relevant to ¹³¹I uptake in lung metastases from PTC. **Methods** We collected serum samples from 9 PTC patients with ¹³¹I-avid lung metastases (Group A) and 9 PTC patients with non-¹³¹I-avid lung metastases (Group B) respectively, and both groups were matched for age and sex, without history of other tumors. The serum miRNAs were profiled using miRNA chip technology and the difference between the two groups was compared. Bioinformatics analysis was performed to screen the core miRNAs. **Results** A total of 13 serum miRNAs with statistically significant differences were detected between Group A and Group B. Among them, 5 miRNAs displayed high expression, and 8 miRNAs showed low expression in Group B. Bioinformatics analysis showed that serum miR-106a was the core miRNA. The miR-106a was involved in regulating 193 target genes, including MAPK1, MAP3K8, MAP3K3, MAP3K12, MAP3K5, MAP3K14, MAP3K2, MAPK11 and et al. **Conclusions** The serum miRNAs were significantly different between PTC patients with ¹³¹I-avid lung metastases and those with non-¹³¹I-avid lung metastases. The miR-106a, which was significantly increased in patients with non-¹³¹I-avid lung metastases, was the core miRNA. Serum miR-106a might be associated with lung metastases losing the function of ¹³¹I uptake.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Papilloma; Neoplasm metastases; MicroRNAs

甲状腺癌是人体内分泌系统最常见的恶性肿瘤,其中绝大部分为乳头状甲状腺癌(PTC),其发病率近

年来显著上升,已成为发病率增长最快的实体恶性肿瘤之一。国内外近 70 年的临床实践证实,PTC 术后进行¹³¹I 治疗能有效降低局部复发,并对其转移灶具有诊断和治疗的双重作用。

众所周知,转移灶具备¹³¹I 摄取功能是¹³¹I 治疗取得疗效的前提和基础,但约有 30% 的转移灶由于肿瘤细胞失分化(dedifferentiation)而丧失¹³¹I 摄取功能,使

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.01.021

基金项目:国家自然科学基金(81201115,81271611)

作者单位:215006 江苏省,苏州大学研究生部(薛艳丽);上海交通大学附属第六人民医院核医学科(薛艳丽、邱忠领、宋红俊、罗全勇)

通讯作者:罗全勇,Email:lqyn@sh163.net

得这类患者¹³¹I治疗无效而无法采用¹³¹I治疗,这一直是临床难以克服的难题和障碍^[1]。由于导致失分化的具体机制目前仍不十分清楚,揭示其相关机制对恢复或逆转转移灶的¹³¹I摄取功能以及探索发现新的治疗靶点均具有重要科学意义和潜在应用价值。

近年来,随着对 micro-RNAs(miRNAs)研究逐渐深入,miRNAs与肿瘤的联系逐渐被解析。研究表明,miRNAs与肿瘤的发生、转移及肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性等均密切相关。为此,本研究基于肺转移灶是否具有¹³¹I摄取功能这一临床生物学特征,对PTC转移患者的血清miRNAs表达差异进行研究和生物信息学分析,筛选核心miRNA。

资料与方法

一、研究对象

本研究共搜集上海交通大学附属第六人民医院核医学科2010年1月至2011年1月18例PTC术后患者血清,分为A、B两组,每组9例(其中A组为肺转移灶摄取¹³¹I组,B组为肺转移灶不摄取¹³¹I组)。入选标准:(1)两组患者间的数量、年龄、性别及体重指数等基本特征匹配;(2)两组患者原发肿瘤的病理类型均为PTC,且无高血压、心脏病、糖尿病等其他慢性系统性疾病,均无第二原发肿瘤,除肺转移外,均无其他远处转移灶;(3)依据胸部CT、¹³¹I治疗前血清甲状腺球蛋白(Tg)水平,以及¹³¹I治疗后全身扫描(¹³¹I-WBS)等确诊肺转移;(4)患者¹³¹I治疗后的¹³¹I-WBS提示双肺弥漫性摄取¹³¹I者归为A组,患者¹³¹I治疗后¹³¹I-WBS提示双肺无¹³¹I摄取者归为B组。

二、主要试剂与仪器

75%乙醇、氯仿、甲醛、异丙醇、DEPC水(上海国药集团);Affymetrix miRNA 2.0芯片(Affymetrix,美国);Trizol Ls、回旋器(碧云天生物技术研究);离心机、移液器(Eppendorf公司);SMA3000分光光度计(北京Meriton);凝胶成像仪(上海培清科技);PCR仪、电泳仪(Biorad,美国);电泳槽(北京君意);杂交炉、洗脱站、扫描仪(Affymetrix,美国)。

三、研究方法

(一)血清标本制备

所有患者均在第一次¹³¹I治疗前,抽取清晨空腹前臂静脉全血10 ml,不加入抗凝剂,平衡后低温离心(4℃,3000 r/min)5~10 min,分离血清后,立即向血清中加入Trizol Ls(Trizol Ls和血清的体积比为3:1),随后分装放入-80℃超低温冰箱中保存备用。

(二)血清总RNA的提取和质检

1. 血清RNA的提取:将A、B两组血清各9份,每3

份混为一组,体积均为4 ml,混匀,按0.2 ml氯仿:1 ml Trizol Ls向每份标本中加氯仿,室温放置2~3 min,离心15 min。离心后分层取上清液,按0.2 ml异丙醇:1 ml Trizol Ls的比例加入异丙醇,混匀,放置10 min,离心15 min。弃去上清液,加入1 ml 75%乙醇,再离心15 min,弃去上清液,沉淀的RNA自然干燥15~30 min。

2. 血清RNA的质检:(1)RNA浓度和纯度检测:抽取每份RNA样品,加入DEPC水稀释、混匀,每个样品吸取1 μl加入比色杯中,用紫外分光光度计测定RNA溶液在260 nm和280 nm下的吸光度(RNA浓度=OD₂₆₀×40 μg/ml×稀释倍数),再用OD₂₆₀/OD₂₈₀值来检测RNA的纯度,该值在1.9~2.1时,认为RNA的纯度较好。(2)RNA完整性检测:每个样品吸取400~700 ng用1.5%的甲醛变性,电泳槽中加入新鲜配制的电泳液约10 ml,电压80 V,电泳30 min,电泳结束后,照相,打印,记录、分析条带。

(三)芯片检测血清miRNA

1. 用微滤器对两组PTC患者标本进行RNA大小区分:A组:每3人血清混为1份,共3份;B组:每3人血清混为1份,共3份;对于小RNA(<300个核苷酸)用poly A聚合酶形成poly A尾并利用T4 RNA连接酶标记方法进行荧光标记。

2. 用标记好的样品配置杂交液:21.5 μl标记样品,10 μl DMSO,15 μl 27.5%甲酰胺;并在PCR仪上孵育。将孵育好的杂交液离心5 s,将100 μl杂交液注入芯片中,然后将芯片放在杂交炉里杂交(48℃,杂交16 h)。

3. 杂交结束后,在洗脱站中洗脱芯片,随后用Affymetrix扫描仪进行芯片扫描生成数据:采用GenePix 4.0分析软件(Axon instrument,美国)对芯片图像进行分析,将图像信号转化为数字信号。应用Global median归一化法(bioconductor package, <http://bioconductor.org>)进行数据校正。采用SAM软件在两组标本间进行差异基因筛选,利用小样本数据的随机方差模型筛选两组间显著性差异的血清miRNAs。

(四)生物信息学方法筛选核心miRNA

(1)通过搜索Target scan数据库得到差异miRNAs调控的所有靶基因。(2)通过对差异miRNAs对应的靶基因进行显著性功能分析(GO-Analysis),得到显著功能以及对应的靶基因。(3)通过对差异miRNAs对应的靶基因进行信号通路的显著性分析(Pathway-Analysis),得到显著靶向性信号通路及其所对应的靶基因。(4)将上述第2步中显著性功能所包含的靶基因与第3步中显著靶向性信号通路所包含的靶基因取交集,命名为交集靶基因。(5)构建差异miRNAs与交集

靶基因的调控网络 miRNA-gene-network, 得到在此网络中起核心作用的 miRNA(核心 miRNA), 同时获得 miRNAs 调控的关键靶基因。

四、统计学分析

采用多重比较检验得到 A、B 两组间的差异 miRNAs; 利用随机方差模型对差异 miRNAs 进行筛选(根据 B 组/A 组的均值倍数, 判断 miRNAs 的上调与下调; B 组/A 组的倍数 > 1.1, 为在 B 组上调; B 组/A 组的倍数 < 0.9 为在 B 组下调。P < 0.05 具有统计学意义); 用 Fisher 精确检验和多重比较检验分析功能靶基因及对靶基因参与的代谢途径进行显著性分析, P < 0.001 认为差异具有统计学意义。

结 果

一、芯片检测 miRNA 表达的结果

采用多重比较检验, 对 A、B 两组结果进行比较, 计算 miRNAs 在两组间差异的显著性水平(P 值)和误判率(FDR), 从而得到差异的 miRNAs; 再利用随机方差模型对差异 miRNAs 进行筛选, 发现 A、B 两组间具有统计学意义的血清差异 miRNAs 共 13 种, 其中 5 种 miRNAs 在 B 组中上调, 分别为: miR-1249、miR-106a、miR-503、miR-34c-5p、miR-1281, 其中 miR-106a 上调最明显, B 组是 A 组的 2.65 倍; 8 种 miRNAs 在 B 组中下调, 分别为: miR-1915、miR-2861、miR-3196、miR-500、miR-572、miR-33b、miR-554、miR-18a, 其中 miR-1915 下调最明显, B 组是 A 组的 0.35 倍(表 1)。

二、生物信息学方法筛选核心 miRNA 的结果

通过 Target scan 基因数据库检索差异血清 miR-

NAs 调控的所有靶基因, 并对靶基因进行显著靶向性功能分析(GO-Analysis), 利用 Fisher 精确检验和多重比较检验分析每个靶基因的显著性水平和误判率, 得到功能靶基因(筛选的标准: P < 0.001), 发现具有统计学意义的上调靶基因 242 个, 下调靶基因 118 个。

根据 KEGG 基因数据库提供的代谢途径, 对差异 miRNAs 所调控的所有靶基因进行信号传导通路显著性分析(Pathway-Analysis), 利用 Fisher 精确检验和多重比较检验进行筛选(P < 0.001), 得到显著性、靶向性的信号传导通路及其相对应的靶基因, 发现差异 miRNAs 可对 MAPK 信号通路进行显著调节(图 1)。

通过 GO-Analysis 和 Pathway-Analysis 显著性分析, 得到 GO 及 Pathway 所包含的靶基因, 取他们的交集靶基因, 根据差异 miRNAs 与交集靶基因之间的靶向调控关系, 建立差异 miRNAs 与交集靶基因的调控网络(mi-croRNA-gene-Network), 得到在网络中起核心调控作用的 miRNA 和 miRNA 调控的靶基因, 最后发现 miR-106a 为核心 miRNA(图 2A), 共调节 193 个靶基因, 其中包括 MAPK1、MAP3K8、MAP3K3、MAP3K12、MAP3K5、MAP3K14、MAP3K2、MAPK11 等基因(图 2B)。

讨 论

miRNAs 是一类长度为 19 ~ 23 个核苷酸的非编码单链小 RNA 分子, 位于基因组非编码区, 它们在进化上高度保守, 可在翻译水平对基因表达进行调控, 参与包括发育、细胞分化、细胞凋亡、细胞能量代谢等多种生理代谢过程。随着分子生物学和分子遗传学的研究

表 1 A、B 两组间具有显著差异的 13 种血清 miRNAs

探针编号	miRNAs 名称	P 值	P 值误判率	B 组探针信号 几何均数 ^a	A 组探针信号 几何均数 ^a	B 组/A 组 ^b	miRNA 序列
1	Hsa-miR-1915	0.005 266 5	0.0502	12.9	36.6	0.35	CCCCAGGGCGACGCGGCGGG
2	Hsa-miR-2861	0.020 744 2	0.0759	14.96	28.82	0.52	GGGGCCUGGCGGUGGGCGG
3	Hsa-miR-3196	0.011 965 2	0.137	10.28	26.52	0.39	CGGGCGGCGAGGGGCCUC
4	Hsa-miR-500-star	0.013 862 5	0.137	12.57	16.7	0.75	AUGCACUGGGCAAGGAUUCUG
5	Hsa-miR-572	0.006 449 4	0.102	15.06	17.27	0.87	GUCCGCUCGGCGGUGGCCCA
6	Hsa-miR-33b-star	0.007 392 8	0.102	14.53	16.54	0.88	CAGUGCCUCGGCAGUGCAGCCC
7	Hsa-miR-554	0.002 141	0.102	15.26	22.74	0.67	GCUAGUCCUGACUCAGCCAGU
8	Hsa-miR-18a-star	0.041 302 4	0.237	15.65	18.36	0.90	ACUGCCCUAAGUGCUCCUUCUGG
9	Hsa-miR-1249	0.046 865	0.249	24.16	15.38	1.57	ACGCCCUUCCCCCUUCUUCA
10	Hsa-miR-106a	0.001 832 75	0.0895	32.13	12.11	2.65	AAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAG
11	Hsa-miR-503	0.007 227 6	0.102	16.87	15	1.12	UAGCAGCGGGAACAGUUCUGCAG
12	Hsa-miR-34c-5b	0.020 140 8	0.159	22.16	12.31	1.80	AGGCAGUGUAGUAGCUGAUUGC
13	Hsa-miR-1281	0.034 842 1	0.0719	42.27	21.23	1.99	UCGCCUCCUCCUCUCCC

注:^a:同一组内同一探针信号值的几何平均数;^b:B 组探针信号几何均数与 A 组探针信号几何均数的比值

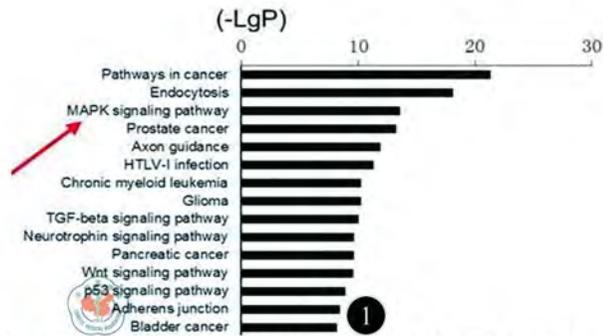


图1 靶基因所参与的显著靶向性信号通路图。纵坐标为基因代谢途径，横坐标为P值的负对数(-LgP)，提示差异miRNAs可能对MAPK信号通路进行显著性调节(箭头)

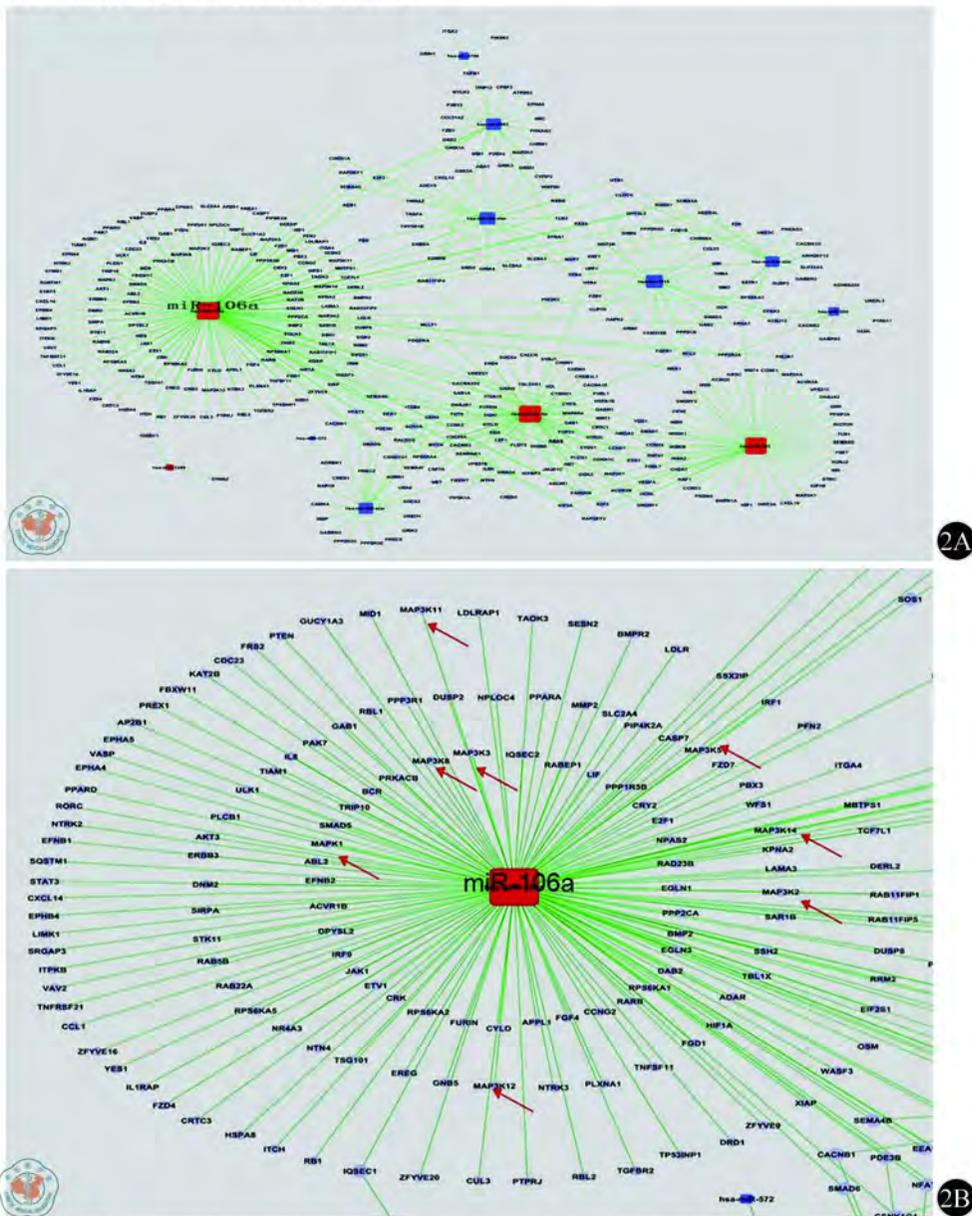


图2 2A: 差异miRNAs与交集靶基因调控关系的miRNA-gene-network图,其中矩形代表miRNAs,红色代表上调的血清差异miRNAs,蓝色代表下调的血清差异miRNAs,圆圈代表基因,直线代表miRNAs与基因的调控关系,miR-106a为核心miRNA; 2B: miR-106a共参与调节193个靶基因,其中包括MAPK1、MAP3K8、MAP3K3、MAP3K12、MAP3K5、MAP3K14、MAP3K2、MAPK11等MAPK信号通路相关基因(红色箭头所示)

进展,越来越多的研究表明,miRNAs与肿瘤发生发展、转移及预后等均相关^[2-4]。

国外研究揭示,PTC肿瘤组织中miR-146、miR-221、miR-222等在肿瘤发生、增殖及转移中起一定作用^[5]。国外学者^[6-7]从组织学层面证实miR-221、miR-222、miR-146等与PTC的发生、基因调控、遗传易感性及转移等有关。然而对于筛选与PTC肺转移灶¹³¹I摄取相关的miRNAs而言,组织学取材具有创伤性,对肺转移灶进行组织学取材不现实,并具有一定的风险性。因此,从组织学层面研究miRNAs与PTC肺转移¹³¹I摄取的关系难以实施。

近年来,血清miRNAs研究取得了突破性进展。2008年Lawrie,Chen及Mitchell等3个研究小组几乎同时报道了血清中存在稳定的miRNAs^[8-10]。随着研究的深入,又在肝癌、胃癌等肿瘤患者的血清中发现了与肿瘤发生发展及转移相关的miRNAs^[11-12]。这些研究提示,血清中可能存在与PTC转移灶¹³¹I摄取功能相关的miRNAs。因此,如果能在血清中筛选出与PTC肺转移灶¹³¹I摄取相关的miRNAs,对揭示分化型甲状腺癌(DTC)“失分化”的机制将具有重要科学意义。

本研究运用基因芯片技术筛选两组PTC肺转移患者(转移灶不摄取¹³¹I组与摄取¹³¹I组)的全部血清miRNAs,发现在两组间具有统计学意义的血清差异miRNAs共13种,在肺转移灶不摄取¹³¹I组中5种miRNAs上调,8种miRNAs下调,其中miR-106a上调最高(B组几何均数是A组的2.65倍),miR-1915下调最低(B组几何均数仅是A组的0.35倍)。随后,运用生物信息学方法预测差异miRNAs可能调节的信号通路及起核心作用的miRNA,分析发现,血清miR-106a为核心miRNA,由此推测:miR-106a的上调可能与PTC肺转移灶丧失¹³¹I摄取功能有关。在肺转移灶不摄取¹³¹I组中下调最显著的miR-1915,其下调程度并不高,B组几何均数仅是A组的0.35倍,且不是核心miRNA,因此,可推测其与DTC失分化的关系并不大。

甲状腺滤泡细胞之所以具有摄取和处理¹³¹I的独特功能,主要与钠碘同向转运体(NIS)、促甲状腺素受体(TSHR)、甲状腺过氧化物酶(TPO)、甲状腺球蛋白(Tg)等碘处理相关蛋白(iodide-handling protein)以及甲状腺转录因子(TTF1、TTF2、PAX8)的参与有关^[13]。NIS将碘从血液中摄取并转运至甲状腺滤泡细胞内,TPO参与有机化并把碘整合至Tg上合成甲状腺激素,甲状腺转录因子则参与对NIS、TSHR、TPO、Tg等基因的调节,促甲状腺素(TSH)则通过与甲状腺滤泡细胞膜上的TSHR结合,进而上调NIS、TSHR、TPO、Tg等基因的表达并促进对碘的摄取。目前研究认为,DTC细

胞失分化的分子基础主要与碘处理相关基因(iodide-handling gene)的异常沉默有关,研究发现^[14-17],DTC失分化后,NIS、TSHR、TPO、Tg基因以及甲状腺转录因子(TTF1、TTF2、PAX8)基因的表达均降低。研究还发现,上述基因的沉默主要与丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的过度活化有关^[18-20],因此,MAPK信号通路在DTC失分化过程中起重要作用。结合本研究的结果可推测,在差异miRNAs调控的所有信号通路及靶基因中,miR-106a作为核心miRNAs,可通过调节MAPK1、MAP3K8、MAP3K3、MAP3K12、MAP3K5、MAP3K14、MAP3K2、MAPK11等基因实现对MAPK信号通路的调节,进而进一步参与DTC的失分化过程。当然,miR-106a也可能对其他信号通路(如P53信号通路等)进行调节,但图1显示,靶基因所参与的显著靶向性信号通路以MAPK信号通路为主。

MAPK信号通路是研究较多的蛋白级联通路,也是细胞外信号引起细胞核反应的共同通路,在哺乳动物细胞高度保守,其在哺乳动物细胞生长、分化和凋亡方面起着重要作用^[21]。真核细胞中,已确定的MAPK信号通路有四条,即ERK1.2/MAPK通路、JNK/MAPK通路、p38/MAPK通路及ERK5/MAPK通路。Liu等^[14]研究表明:MAPK信号通路过度活化,可使NIS与TSHR表达下调,从而影响PTC细胞的摄取¹³¹I的功能;Peng等^[18]研究也表明,使用RDEA119抑制MAPK信号通路后,可使甲状腺癌细胞NIS与TSH受体表达上调,摄碘能力增加,上述揭示了DTC细胞碘处理相关蛋白与MAPK信号通路之间的联系。

本研究结果发现,在差异miRNAs调控的所有信号通路及靶基因中,miR-106a可通过调节MAPK1、MAP3K8、MAP3K3、MAP3K12、MAP3K5、MAP3K14、MAP3K2、MAPK11等基因调节MAPK信号通路。因此,可以推测:本研究发现的核心miRNA——miR-106a的上调可能使MAPK信号通路发生异常,从而导致PTC细胞失分化而丧失¹³¹I摄取功能,但尚需要进一步研究加以证实。

参 考 文 献

- [1] Goretzki PE, Simon D, Frilling A, et al. Surgical reintervention for differentiated thyroid cancer. *Br J Surg*, 1993, 80:1009-1012.
- [2] Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005, 435:834-838.
- [3] Motoyama K, Inoue H, Takatsuno Y, et al. Over- and under-expressed microRNAs in human colorectal cancer. *Int J Oncol*, 2009, 34:1069-1075.
- [4] 刘斌雅, 刘俊, 瞿俊杰, 等. miRNAs在乳腺癌侵袭与转移中作用的研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 4:959-962.
- [5] De la Chapelle A, Jazdzewski K. MicroRNAs in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:3326-3336.
- [6] Visone R, Russo L, Pallante P, et al. MicroRNAs(miR)-221 and miR-222, both overexpressed in human thyroid papillary carcinomas,

- regulate p27Kip1 protein levels and cell cycle. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14:791-798.
- [7] Jazdzewski K, Murray EL, Franssila K, et al. A Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 20:7269-7274.
- [8] Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2008, 141:672-675.
- [9] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*, 2008, 18:997-1006.
- [10] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 29:10513-10518.
- [11] Qi P, Cheng SQ, Wang H, et al. Serum MicroRNAs as Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma in Chinese Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *PLoS One*, 2011, 6:284-286.
- [12] Liu H, Zhu L, Liu B, et al. Genome-wide microRNA profiles identify miR-378 as a serum biomarker for early detection of gastric cancer. *Cancer Lett*, 2012, 316:196-203.
- [13] Grabellus F, Nagarajah J, Bockisch A, et al. Glucose transporter expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*, 2012, 37:121-127.
- [14] Liu D, Hu S, Hou P, et al. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:1341-1349.
- [15] Mirebeau-Prunier D, Guyétant S, Rodien P, et al. Decreased expression of thyrotropin receptor gene suggests a high-risk subgroup for oncocytic adenoma. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150:269-276.
- [16] Furuya F, Shimura H, Suzuki H, et al. Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin. *Endocrinology*, 2004, 145:2865-2875.
- [17] Puppini C, D'Aurizio F, D'Elia AV, et al. Effects of histone acetylation on sodium iodide symporter promoter and expression of thyroid-specific transcription factors. *Endocrinology*, 2005, 146:3967-3974.
- [18] Hou P, Bojdani E, Xing M. Induction of thyroid gene expression and radioiodine uptake in thyroid cancer cells by targeting major signaling pathways. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:820-828.
- [19] Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:2840-2843.
- [20] Mian C, Barollo S, Pennelli G, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no ¹³¹I uptake. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68:108-116.
- [21] Chang L, Kari M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature*, 2001, 410:37-40.

(收稿日期:2012-07-25)

(本文编辑:吴莹)

薛艳丽, 邱忠领, 宋红俊, 等. 基于¹³¹I摄取功能的乳头状甲状腺癌肺转移患者血清差异 miRNA 的筛选及生物信息学分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(1):82-87.

中华医学会